

Aus der Abteilung für Innere Medizin
mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie
des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. H. Gerhartz

DIE BEDEUTUNG DER AUER-STÄBCHEN
BEI AKUTER LEUKÄMIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Rüdiger Kreusch

aus Düren

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548818_0091

Aus der Abteilung für Innere Medizin mit Schwerpunkt
Hämatologie und Onkologie des Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. H. Gerhartz

DIE BEDEUTUNG DER AUER-STÄBCHEN
BEI AKUTER LEUKÄMIE

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rüdiger Kreusch
aus Düren

Referent: Prof. Dr. H. Gerhartz

Korreferent: Prof. Dr. H. Brücher

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin



Promoviert am 7.12.1976

Meinen Eltern

G L I E D E R U N G

Seite

A. EINLEITUNG	4
B. KRANKENGUT UND METHODIK	5
C. ERGEBNISSE	6
I. Hämatologische Befunde	6
1. Morphologie	6
2. Zytochemie	9
II. Klinische Angaben	10
1. Alters- und Geschlechtsverteilung	10
2. Vorgeschichte	11
3. Symptomatik bei Diagnosestellung	12
4. Laborwerte bei Diagnosestellung	13
5. Therapie und ihre Ergebnisse	17
6. Überlebenszeit	18
7. Unmittelbare Todesursachen	18
D. DISKUSSION	20
E. ZUSAMMENFASSUNG	35
F. LITERATURVERZEICHNIS	36

A. EINLEITUNG

Die im Jahre 1906 zum ersten Male von Auer (3) fälschlicherweise in leukämischen Lymphozyten beschriebenen und schließlich nach ihm benannten nadelförmigen Gebilde sind die einzigen spezifisch leukämisch bedingten morphologischen Veränderungen der akuten nicht-lymphoblastischen Leukämie. Ihr Vorliegen ist beweisend für eine Myeloblasten- (AML), Promyelozyten- (APL) oder myelomonozytäre Leukämie (AMMoL) (1, 12, 13, 23, 26, 47). Durch histochemische (1, 20), phasenkontrast- (7, 37) und elektronenmikroskopische (2, 8, 9, 12, 13, 14, 39, 40, 44, 48) Untersuchungen wurde ihre Entstehung aus Primärgranula und damit ihre lysosomale Natur nachgewiesen. Sie zeigen die gleiche zytochemische Anfärbbarkeit wie die Azurgranula: Sie sind sudanophil (1), Peroxidase-positiv (1, 23, 24, 25, 26, 35, 36, 44, 49) und Naphtol-AS-D-Chloroacetatesterase-positiv (11, 23, 25, 33). Die für die Lysosomen spezifische saure Phosphatase wurde von Goldberg (16) und White (50) in den Auer-Stäbchen gefunden.

Die Häufigkeit des Auftretens von Auer-Stäbchen bei allen Formen der akuten nicht-lymphoblastischen Leukämie schwankt von 17% (1) über 24% (11, 43) und 38% (15, 24) bis zu 55% (5).

1970 berichtete Bennett (5), daß Patienten mit akuter nicht-lymphoblastischer Leukämie, bei denen Auer-Stäbchen gefunden wurden, eine deutlich längere mittlere Überlebenszeit aufwiesen (135 gegenüber 60 Tagen). 1973 bestätigten Gerdes (15) und Hennekeuser (24) dieses Ergebnis (120 gegenüber 66 Tagen).

Fragestellung dieser Arbeit ist die Überprüfung dieser Befunde sowie die Suche nach Erklärungsmöglichkeiten dieses Phänomens im Hinblick auf die Bedeutung der Morphologie für den Verlauf und die Dauer der akuten nicht-lymphoblastischen Leukämie.

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden auf dem 81. Deutschen Kongreß für Innere Medizin 1975 veröffentlicht (41).

B. KRANKENGUT UND METHODIK

Grundlage unserer Untersuchungen bildeten die Krankheitsverläufe von 80 Patienten im Alter zwischen 14 und 82 Jahren mit einer akuten nicht-lymphoblastischen Leukämie, die während des Zeitraums vom 10.9.1961 bis zum 31.3.1975 von der hämatologisch-onkologischen Abteilung des Klinikums Westend erfaßt wurden.

Diagnostiziert und differenziert wurden die akuten Leukämien auf Grund von eindeutigen morphologischen Kriterien und ihres zytochemischen Verhaltens gemäß der Klassifikation der akuten Leukämien nach Löffler (35, 36). Die Suche nach Auer-Stäbchen erfolgte aus denselben Blut- und Knochenmarksausstrichen, aus denen die Diagnose gestellt worden war. Trotz der signifikanten Überlegenheit der FOX-Färbung zum Nachweis der Auer-Stäbchen (15, 24, 25) konnte bei der retrospektiven Untersuchung wegen des Alters der Präparate nur der Pappenheimausstrich benutzt werden. Die Sichtung aller Präparate führte stets derselbe Untersucher durch. Gezählt wurde der Anteil der Zellen mit Auer-Stäbchen unter jeweils 500 Leukämiezellen des Blutausstrichs. Die Differenzierung der Knochenmarkspunktate erfolgte auf jeweils 1000 Zellen.

Bei der Beurteilung der klinischen Verläufe wurden folgende Daten berücksichtigt:

1. Altersverteilung
2. Vorgeschichte
3. Symptomatik bei Diagnosestellung
4. Laborwerte bei Diagnosestellung
5. Therapie und Ergebnisse
6. Überlebenszeit
7. Unmittelbare Todesursachen

Die Einstufung der Behandlungsergebnisse geschah gemäß den Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie Sektion Onkologie. Die Überlebenszeiten beziehen sich auf den Tag der Diagnosestellung als Nullpunkt.

C. ERGEBNISSE

I. Hämatologische Befunde

1. Morphologie

a) Auer-Stäbchen

Unter den 80 Patienten fanden sich 28 (= 35%) mit Auer-Stäbchen in Leukämiezellen des peripheren Blutes bzw. Knochenmarkes und entsprechend 52 (= 65%) ohne Auer-Stäbchen.

Form und Aussehen der Auer-Stäbchen variierten sehr stark. Nach groben, subjektiven Einteilungskriterien erschienen sie in den Präparaten von 14 Patienten (50% der Auer-positiven Patienten) eher schmal und lang, bei der anderen Hälfte vorwiegend kurz und breit. Allerdings schwankte ihre Größe auch innerhalb einzelner Präparate, so daß hier nur der vorherrschende Aspekt berücksichtigt werden konnte.

Der Anteil der Leukämiezellen mit Auer-Stäbchen, bezogen auf jeweils 100 Blasten, betrug im peripheren Blut durchschnittlich 4,7% und im Knochenmark 6,6%. Im einzelnen verteilte sich die prozentuale Häufigkeit der Leukämiezellen mit Auer-Stäbchen wie folgt:

Leukämiezellen mit Auer-Stäbchen	peripheres Blut	Knochen- mark
< 1%	5 Pat. (18%)	5 Pat. (18%)
1% - 2%	5 " (18%)	4 " (14%)
3% - 5%	7 " (25%)	7 " (25%)
6% - 8%	6 " (21%)	5 " (18%)
9% - 10%	3 " (11%)	5 " (18%)
> 10%	1 " (4%)	2 " (7%)
	27 Pat.*	28 Pat.

Tab. 1 Anteil der Leukämiezellen mit Auer-Stäbchen bei den Auer-positiven Patienten
(* 1 Patient mit aleukämischem Blutbild)

Zwei Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie zeichneten sich durch massiertes Auftreten von Auer-Stäbchen aus: Beim ersten fanden sich 40 von 100 Leukämiezellen mit bis zu 10 Auer-Stäbchen pro Zelle (Abb. 12), beim anderen enthielten 5% der Leukämiezellen Auer-Stäbchen, diese jedoch bis zu 30 pro Zelle (Abb. 6).

b) Primärgranula

Die Leukämiezellen von 52 der 80 Patienten (= 65%) ließen sich schon nach morphologischen Kriterien einwandfrei als Promyelozyten identifizieren. 26 Patienten (= 32,5%) wiesen dabei in den Leukämiezellen eine vorwiegend grobe Granulation auf, die das Zytoplasma weitgehend bedeckte (Promyelozyt II nach Undritz), während die restlichen 26 Patienten (= 32,5%) vorwiegend feine, diskrete Granulation zeigten (Promyelozyt I nach Undritz).

Die Patienten mit Auer-Stäbchen hatten weitaus häufiger auch Azurgranula in den Leukämiezellen:

Primärgranula in den Leukämiezellen	Auer- positiv	Auer- negativ
vorwiegend grob	11 Pat.	15 Pat.
vorwiegend fein	13 "	13 "
	24 Pat.	28 Pat.
	(= 36 %)	(= 54%)

Tab. 2 52 Patienten mit Azurgranula in den Leukämiezellen (Promyelozyten)

c) Kernform der Leukämiezellen

Die vorherrschende Kernform der Leukämiezellen war bei zwei Drittel der Patienten rund; ein Drittel hatte vorwiegend gebuchtete bis teilweise gelappte Kerne, womit diese Leukämiezellen morphologische Kriterien einer Ausreifung zum Monozyten zeigten.

d) Größe der Leukämiezellen

Die Leukämiezellen von 43 der 80 Patienten (= 54%) waren im Schnitt größer als $16\mu\text{m}$, bei 13 (= 16%) maßen sie zwischen 12 und $16\mu\text{m}$ im mittleren Durchmesser, während die Leukämiezellen von 24 Patienten (= 30%) mit einer durchschnittlichen Größe von weniger als $12\mu\text{m}$ als Mikromyeloblasten anzusprechen waren.

Die Patienten mit Auer-Stäbchen gehörten zum größten Teil der ersten Gruppe an; ihre Leukämiezellen ließen sich in der Größe mit Promyelozyten vergleichen:

Größe der Leukämiezellen	Auer-positiv	Auer-negativ
$> 16\mu\text{m}$	20 Pat. (71%)	23 Pat. (44%)
$12 - 16\mu\text{m}$	3 " (11%)	10 " (19%)
$< 12\mu\text{m}$	5 " (18%)	19 " (37%)

Tab. 3 Mittlerer Durchmesser der Leukämiezellen

e) Veränderungen von reifen Zellen der Granulopoese

Bei 25 Patienten (= 31%) fanden wir Pseudo-Pelgerzellen im peripheren Blut, gleich häufig in beiden Patientengruppen. In einem Ausstrich trafen wir Auer-Stäbchen in einem neutrophilen Segmentkernigen (Abb.7) 4 Patienten (= 5%) zeigten eine deutliche Vermehrung eosinophiler, 2 (= 2,5%) eine Zunahme basophiler Myelozyten, deren leukämische Natur für die erste Gruppe durch die Zytochemie belegt werden konnte.

f) Veränderungen der Erythroblasten

Im Knochenmarksausstrich von 13 Patienten (= 16%) sahen wir Megaloblasten.

Bei 4 Patienten (= 5%) fiel eine deutliche Vermehrung der Erythroblasten aller Stufen auf, teilweise mit Ausschwemmung in die Peripherie. Diese Erythroblasten zeigten zytochemisch ein atypisches Verhalten.

2. Zytochemie

a) Zytochemisches Verhalten

Typ	Auer-positiv	Auer-negativ	Gesamtzahl
POX I	3 Pat. (11%)	6 Pat. (11%)	9 Pat. (11%)
POX II	10 " (35%)	23 " (44%)	33 " (41%)
POX III	10 " (35%)	12 " (23%)	22 " (28%)
POX-Est	1 " (4%)	7 " (14%)	8 " (10%)

Tab. 4 Zytochemische Klassifizierung nach Löffler (36)

8 Patienten (= 10%), bei denen keine Zytochemie durchgeführt worden war, konnten durch die Morphologie (Auer-Stäbchen, Azurgranula) eindeutig als an akuter nicht-lymphoblastischer Leukämie Erkrankte diagnostiziert werden.

b) Alkalische Leukozytenphosphatase

32 Patienten (= 40%) hatten keine oder so wenige ausgereifte Granulozyten im Blut, daß eine Messung des Phosphatase-Score nicht durchführbar war. Bei den anderen zählten wir folgende Werte:

Score	Auer-positiv	Auer-negativ
> 100	6 Pat. (22%)	16 Pat. (31%)
< 100	10 " (35%)	16 " (31%)

Tab. 5 Phosphatase-Score nach Merker und Heilmeyer (n = 10-100, Mittelwert = 43,3)

c) Zytochemische Veränderungen anderer Zellen

Die schon als deutlich vermehrt aufgefallenen Erythroblasten von 4 Patienten (= 5%) zeigten eine PAS-Anfärbbarkeit.

Ebenso ließen sich die auffällig zugenommenen Eosinophilen von 4 anderen Patienten (= 5%) als Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase-positiv darstellen (46).

II. Klinische Angaben

1. Altersverteilung

Jahre	Auer- positiv	Auer- negativ	Gesamtzahl
< 30	5 Pat. (18%)	8 Pat. (15%)	13 Pat. (16%)
30 - 49	6 " (21%)	16 " (31%)	22 " (28%)
50 - 69	11 " (40%)	21 " (40%)	32 " (40%)
> 70	6 " (21%)	7 " (14%)	13 " (16%)

Tab. 6 Altersverteilung (siehe Abb. 1)

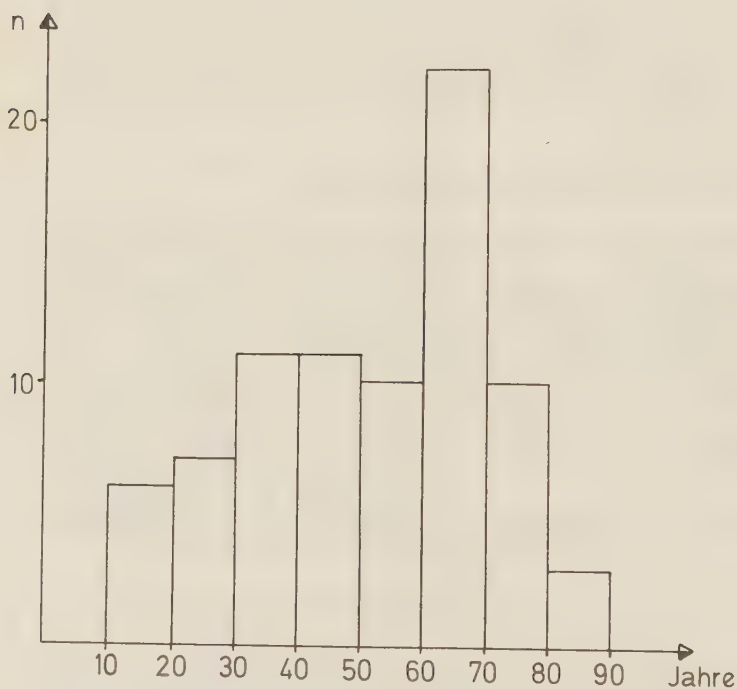


Abb. 1 Altersverteilung von 80 Patienten mit akuter nicht-lymphoblastischer Leukämie

2. Vorgeschichte

a) Anamnese

5 der 80 Patienten wiesen eine maligne Vorerkrankung auf. Im einzelnen handelte es sich um folgende Leiden:

Polyzythämia vera	Radiophosphorbehandlung
Plasmozytom	} längere, bis zu 5-jährige Zytostatikatherapie, vor allem mit Alkylantien
Lymphogranulomatose	
Mammakarzinom	
Blasenkarzinom	

Die Leukämien traten mit einer Latenz von einem halben bis zu 10 Jahren auf. Sie waren ohne Auer-Stäbchen und zeichneten sich durch einen sehr foudroyanten Verlauf aus.

b) Veränderungen des Blutbildes vor Diagnosestellung

Dauer Art	Auer- positiv	Auer- negativ	Gesamtzahl
< 100 Tage vorher	7 Pat.(25%)	14 Pat.(27%)	21 Pat.(26%)
Anämie	7 "	12 "	19 "
Thrombopenie	1 "	3 "	4 "
Leukopenie	3 "	8 "	11 "
Leukozytose	2 "	5 "	7 "
> 100 Tage vorher	5 Pat.(18%)	10 Pat.(19%)	15 Pat.(19%)
Anämie	5 "	10 "	15 "
Thrombopenie	2 "	2 "	4 "
Leukopenie	2 "	3 "	5 "
Leukozytose	2 "	2 "	4 "

Tab. 7 Präleukämische Laborwerte
(Anämie: Hb < 120g/l, Thrombopenie: < 100000/mm³,
Leukopenie: < 4000/mm³, Leukozytose: > 10000/mm³)

c) Symptomatik in der Vorgeschichte

Symptome	Auer- positive Patienten	Auer- negative Patienten	Gesamtzahl
Müdigkeit	16 (57%)	27 (52%)	43 (54%)
Leistungs- abfall	23 (82%)	38 (73%)	61 (76%)
Gewichts- verlust	8 (28%)	17 (33%)	25 (31%)
Blutungen	11 (40%)	22 (42%)	33 (41%)
Fieber	11 (40%)	22 (42%)	33 (41%)
Entzündungen	16 (57%)	25 (48%)	41 (51%)

Tab. 8 Subjektive Angaben der Patienten

3. Symptomatik bei Diagnosestellung

Beim Vergleich der beiden Patientengruppen im Aufnahme-
status fiel das gehäuftere Auftreten von Blutungen bei
den Leukämien mit Auer-Stäbchen auf:

Zeichen der Erkrankung	Auer- positive Patienten	Auer- negative Patienten	Gesamtzahl
Blutungen	16 (57%)	17 (33%)	33 (41%)
Hepato- megalie	16 (57%)	35 (67%)	51 (64%)
Spleno- megalie	10 (36%)	21 (40%)	31 (39%)
Lymphknoten- vergrößerung	7 (25%)	13 (25%)	20 (25%)
Hautinfiltrate	5 (18%)	9 (17%)	14 (18%)
Fieber	9 (32%)	15 (29%)	24 (30%)
Entzündungen	9 (32%)	18 (35%)	27 (34%)

Tab. 9 Symptome der klinischen Erstuntersuchung

4. Laborwerte bei Diagnosestellung

a) Erythropoëse

Hämoglobin- gehalt in g/l	Auer-positive Patienten	Auer-negative Patienten
≥ 100	5 (18%)	13 (25%)
50 - 100	18 (64%)	39 (75%)
≤ 50	5 (18%)	-

Tab. 10 Hämoglobingehalt

Erythrozytenzahl in Millionen/mm ³	Auer-positive Patienten	Auer-negative Patienten
≥ 4	1 (3%)	4 (8%)
3 - 4	11 (40%)	10 (19%)
2 - 3	9 (32%)	27 (52%)
≤ 2	7 (25%)	11 (21%)

Tab. 11 Erythrozytenzahl

Retikulozyten auf 1000 Erythrozyten	Auer-positive Patienten	Auer-negative Patienten
0	6 (21%)	7 (13%)
1 - 5	5 (18%)	17 (33%)
5 - 10	5 (18%)	11 (21%)
10 - 20	5 (18%)	11 (21%)
≥ 20	7 (25%)	6 (12%)

Tab. 12 Retikulozytenzahl in Relativangaben auf
1000 Erythrozyten

b) Serumeisenspiegel

Fe σ n = 1-1,4mg/l φ n = 0,8-1,2mg/l	Auer-positive Patienten	Auer-negative Patienten
erhöht	11 (39%)	25 (48%)
normal	11 (39%)	18 (35%)
erniedrigt	4 (15%)	3 (6%)
nicht gemessen	2 (7%)	6 (11%)

Tab. 13 Serumeisenspiegel bei Aufnahme

c) Leukopoëse

Leukozyten/mm ³	Auer- positiv	Auer- negativ
< 1000	2 Pat. (7%)	2 Pat. (4%)
1000 - 4000	9 " (33%)	18 " (35%)
4000 - 10000	6 " (21%)	7 " (13%)
10000 - 50000	5 " (18%)	11 " (21%)
> 50000	6 " (21%)	14 " (27%)

Tab. 14 Absolute Leukozytenzahl

Leukämiezellen auf 100 Leukozyten	Auer- positiv	Auer- negativ
0	1 Pat. (4%)	3 Pat. (6%)
< 20	6 " (21%)	15 " (29%)
20 - 50	6 " (21%)	6 " (11%)
50 - 80	5 " (18%)	13 " (25%)
> 80	10 " (36%)	15 " (29%)

Tab. 15 Leukämiezellenanteil im Differential-
blutbild

Granulozytenanzahl auf 100 Leukozyten	Auer- positiv	Auer- negativ
0	1 Pat. (4%)	3 Pat. (6%)
< 20	14 " (50%)	26 " (50%)
20 - 50	10 " (36%)	18 " (34%)
> 50	3 " (10%)	5 " (10%)

Tab. 16 Anteil der reifen myeloischen Zellen im
Differentialblutbild

Granulozyten- anzahl/mm ⁵	Auer- positiv	Auer- negativ
< 1000	13 Pat. (46%)	26 Pat. (50%)
> 1000	15 " (54%)	26 " (50%)

Tab. 17 Absolute Zahl der ausgereiften Segment-
kernigen

d) Knochenmark (Sternalpunktat)

Zelldichte	Auer- positiv	Auer- negativ
vermehrt	21 Pat. (75%)	35 Pat. (67%)
normal	4 " (14%)	7 " (14%)
vermindert	3 " (11%)	10 " (19%)

Tab. 18 Zelldichte der Ausstriche

Leukämiezellen pro 1000 KM-Zellen	Auer- positiv	Auer- negativ
< 300	6 Pat. (21%)	8 Pat. (15%)
300 - 750	13 " (46%)	34 " (66%)
> 750	9 " (33%)	10 " (19%)

Tab. 19 Leukämiezellen im Myelogramm

Erythroblastenzahl auf 1000 KM-Zellen	Auer- positiv	Auer- negativ
< 20	4 Pat. (14%)	6 Pat. (11%)
20 - 100	9 " (33%)	21 " (41%)
100 - 200	8 " (28%)	14 " (27%)
> 200	7 " (25%)	11 " (21%)

Tab. 20 Erythroblasten im Myelogramm

Megakaryozytenzahl auf 1000 KM-Zellen	Auer- positiv	Auer- negativ
0	19 Pat. (68%)	38 Pat. (74%)
1 - 2	4 " (14%)	7 " (13%)
≥ 3	5 " (18%)	7 " (13%)

Tab. 21 Megakaryozyten im Myelogramm

e) Gerinnung

Thrombozytenanzahl pro mm ³	Auer- positiv	Auer- negativ
< 30 000	12 Pat. (42%)	20 Pat. (38%)
30 000 - 100 000	9 " (33%)	19 " (36%)
> 100 000	7 " (25%)	13 " (26%)

Tab. 22 Blutplättchenzahl

12 Patienten (=15%) fielen klinisch durch fulminante Blutungen auf, als deren Ursache sich laborchemisch bei relativ wenig geminderten Thrombozytenzahlen plasmatische Gerinnungsstörungen finden ließen, mit einer Verlängerung der Thrombinzeit über 20sec, der Verminderung des Fibrinogens unter 2g/l sowie teilweise dem Auftreten von Fibrinogenspaltprodukten. Diese Symptomatik war keinem bestimmten Leukämietyp zuzuordnen und trat in den Gruppen mit und ohne Auer-Stäbchen gleich häufig auf. Die Patienten verstarben innerhalb kürzester Zeit (maximal 25 Tage) unter den Zeichen von massiven Blutungen (Tab. 26).

f) Blutsenkungsgeschwindigkeit

3 Patienten (= 4%) ohne Auer-Stäbchen hatten keine beschleunigte BSG; ansonsten fanden wir in beiden Gruppen gleichmäßig je zur Hälfte eine zweistellig und dreistellig erhöhte BSG.

g) Serumelektrophorese

γ-Globuline (g/l)	Auer- positiv	Auer- negativ
< 10	3 Pat. (12%)	3 Pat. (6%)
10 - 14	12 " (42%)	22 " (42%)
> 14	13 " (46%)	27 " (52%)

Tab. 23 Immunglobuline absolut

h) Harnsäure im Serum

Urat ♂ 20 - 69mg/l	Auer-	Auer-
♀ 15 - 60mg/l	positiv	negativ
erhöht	5 Pat. (18%)	10 Pat. (19%)
normal	15 " (54%)	28 " (54%)
erniedrigt	-	1 " (2%)
nicht gemessen	8 " (28%)	13 " (25%)

Tab. 24 Harnsäurewerte bei Aufnahme

5. Therapie und ihre Ergebnisse

Bis 1969 bestand die Therapie in der Kombination eines Zytostatikums (6-Mercaptopurin, Vincristin, Endoxan, Cytosin-Arabinosid, Asparaginase oder Daunomycin) mit einem Glucocorticoid. Seit 1970 war das Behandlungsschema einheitlich: Initialtherapie mit Adriamycin, Vincristin und Prednison sowie bei Remission Weiterbehandlung mit 6-Mercaptopurin. Das Patientengut verteilte sich in beiden Gruppen und damit auch in der Gesamtheit je zur Hälfte auf die Zeit vor und nach 1970. Remissionen wurden nur in der Zeit nach 1970, also durch das ViDaP-Behandlungsschema erreicht. Gemäß den Richtlinien der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie ergaben sich folgende Behandlungsergebnisse:

Therapieerfolg	Auer-	Auer-
	positiv	negativ
Versager	22 Pat. (82%)	42 Pat. (80%)
Teilremission	3 " (11%)	5 " (10%)
Vollremission	2 " (7%)	5 " (10%)

Tab. 25 Therapieergebnis

Bei 2 Patienten, je einer mit und ohne Auer-Stäbchen, bestand eine sog. smouldering Leukämie. Die Überlebenszeiten betrugen 370 bzw. 454 Tage.

6. Überlebenszeit

Sie bezieht sich vom Tag der Diagnosestellung bis zum Tode: Die mittlere Überlebenszeit, also der Zeitpunkt, zu dem 50% der Patienten verstorben waren (geometrisches Mittel), betrug für die Gesamtheit 59 Tage, für die Patienten mit Auer-Stäbchen 150 Tage, für die ohne Auer-Stäbchen 47 Tage (Abb. 2).

Die mittlere Krankheitsdauer, also der durchschnittliche zeitliche Verlauf der Leukämien (arithmetisches Mittel), belief sich für alle auf 120 Tage, für die Patienten mit Auer-Stäbchen auf 144 Tage und für die ohne auf 107 Tage.

7. Unmittelbare Todesursachen

autoptische Diagnose	Auer- positiv	Auer- negativ
Blutungen:		
wegen Thrombopenie	10 Pat. (36%)	10 Pat. (20%)
durch Faktorenmangel	4 " (14%)	8 " (16%)
Infektionen	7 " (25%)	19 " (36%)
Herz-Kreislaufversagen	7 " (25%)	14 " (26%)
Nierenversagen	-	1 " (2%)

Tab. 26 Autoptisch gesicherte Todesursachen

Die 12 Patienten mit Gerinnungsfaktorenmangel fielen durch einen perakuten Verlauf der Krankheit und durch sehr stark granulierte Leukämiezellen auf.



Abb. 2 Überlebenszeit von 80 Patienten mit akuter Leukämie

D. DISKUSSION

Den klassischen Befund für einen Auer-Stab, so wie er von Auer (3) 1906 zum ersten Mal beschrieben wurde, zeigt die Abb. 3. Etwa 80% der Leukämiezellen, in denen Auer-Stäbchen gefunden wurden, hatten jeweils nur einen solch typisch geformten Auer-Stab, zumindest in einigen Leukämiezellen. Die Erkennung dieser Organellen im Pappenheimpräparat ist oft nicht einfach, da sie häufig von Granula überdeckt sind oder so kernnah liegen wie in der Zelle am linken Rand der Abb. 3. Außerdem gibt es verschiedenste Größen und Formen: Ackerman (1) charakterisierte sie als nadel- und kommaförmig, rhomben- bis korkenzieherartig bei einer Länge von 1 bis $6\mu\text{m}$ und einer Breite von 0,25 bis $1,5\mu\text{m}$. Stobbe (47) beschrieb neben diesen typischen Formen kugelige Gebilde bis zu einer Größe von $8\mu\text{m}$, Heller (22) fand sie auch als ringförmige Strukturen, Helbig (21) sah Auer-Stäbchen in von ihm als Auer-Kugeln bezeichneten vakuoligen Zytoplasmabezirken. Nach eigenen Beobachtungen variieren Form und Größe dieser Strukturen beträchtlich, so daß vor allem in Promyelozyten die Differenzierung zwischen sehr groben Granula und Auer-Körpern zuweilen unmöglich ist (Abb. 4). Aus diesem Grund ist ihre Bezeichnung als Auer-body bzw. corps d'Auer in der englischen und französischen Literatur richtiger. Im folgenden Text bevorzugen wir daher die Benennung Auer-Körper (AK).

Auer (3) beschrieb AK in großen Lymphozyten. Doch schon früh stellte sich heraus, daß AK ausschließlich in der granulopoetischen Zellreihe auftreten und als pathognomonisch für das Vorliegen einer akuten nicht-lymphoblastischen Leukämie anzusehen sind (1, 12, 13, 23, 24, 29, 34, 47).

Ackerman (1) beschrieb AK bei den akuten Monozytenleukämien, was von Huhn (28) als Beleg dafür angesehen wurde, daß die Monozyten der Granulopoëse entstammen. In Abb. 5 sehen wir einen Monozyten mit einem AK bei einem Patienten, der außer einer Leukopenie weder klinisch noch morphologisch Hinweise auf eine Leukämie bot.

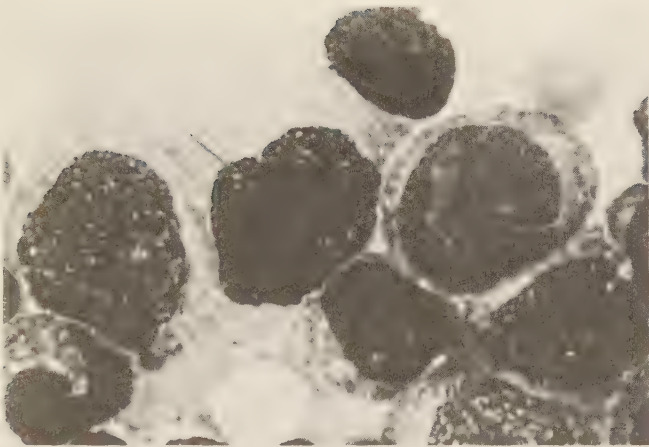


Abb. 3 Auer-Stäbchen in zwei Myeloblasten
Vergrößerung: 1600fach

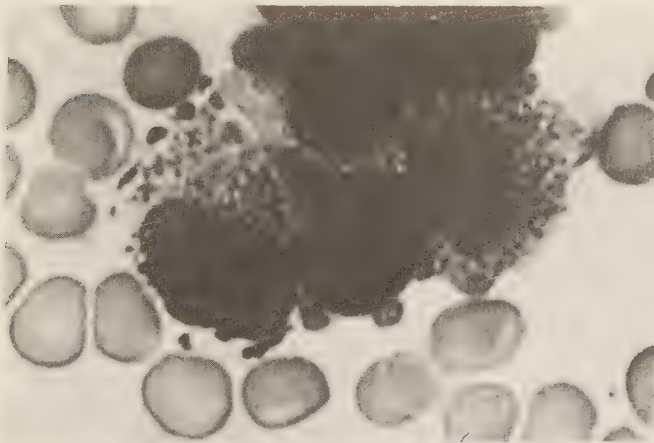


Abb. 4 Auer-Körper und Granula in Promyelozyten
Vergrößerung: 1600fach

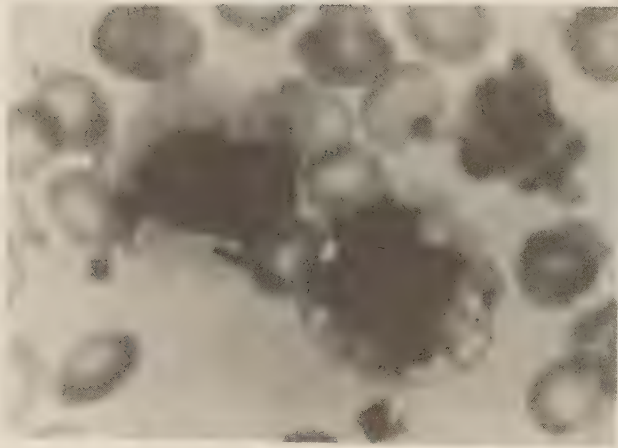


Abb. 5 Auer-Stäbchen in Monozyten
Vergrößerung: 1600fach



Abb. 6 Auer-Stäbchen in Promyelozyten
Vergrößerung: 1600fach



Abb. 7 Auer-Stäbchen in einem segmentierten Granulozyten; Vergrößerung: 1280fach

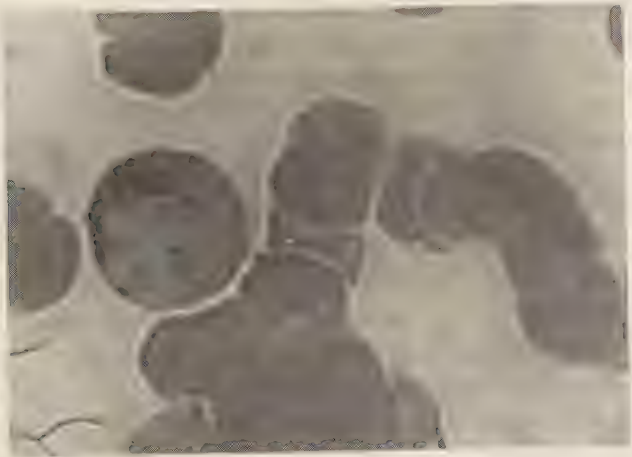


Abb. 8 Auer-Stäbchen in einem N-AS-D-Cl-Esterase gefärbten Blutausstrich; Vergrößerung: 1280fach

AK wurden zumeist in den Leukämiezellen bei akuten Promyelozytenleukämien gefunden (18, 40, 44, 48), vorwiegend isoliert, zuweilen aber auch büschelartig angeordnet (47). Abb. 6 zeigt einen solchen Befund. Diese Anhäufungen von AK in einer einzigen Zelle waren jedoch selten und kamen vorwiegend in Promyelozyten mit sehr dichter und grober Granulierung vor.

Ackerman (1) berichtete über das Auftreten von AK in Myelozyten, Harada (20) über Beobachtungen von AK in ausgereiften Granulozyten. Davies (10) veröffentlichte als erster mikrophotographische Abbildungen von AK in morphologisch sonst nicht pathologisch veränderten Granulozyten, und Leder (32) zeigte in einem zytochemisch nach Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase gefärbten Präparat Pseudo-Pelgerzellen mit AK. Die Abb. 7 zeigt in einem zytochemisch nach N-AS-D-Cl-E gefärbten Blutaussstrich einen AK-haltigen segmentkernigen Granulozyten eines sich in der Remissionsphase befindlichen Patienten mit einer akuten Myeloblastenleukämie.

Hennekeuser (23) schloß aus dem Auftreten von AK in Pseudo-Pelgerzellen und in neutrophilen Granulozyten mit abnormem zytochemischen Verhalten, daß schon die granulopoetische Stammzelle im Sinne einer Leukämie verändert sein muß. Saarni (43) erweiterte diese Hypothese auf eine leukämisch entartete myeloische Stammzelle, die Veränderungen aller Knochenmarkszellen, also auch der Erythropoese, nach sich zieht. Die deutliche Vermehrung der Erythroblasten und der Eosinophilen bei einigen Patienten in Verbindung mit dem atypischen zytochemischen Verhalten dieser Zellen scheint diese Theorie zu bestätigen.

Das Verhalten der AK während der Mitose erscheint vollständig unabhängig von den Kernveränderungen. Ackerman (1) beschrieb, daß sie bei der Zellteilung durch Zufall auf die eine oder andere Tochterzelle übertreten. Harada (20) bestätigte dieses passive Verhalten. Die Abb. 9 zeigt die Prophase der Mitose eines Myeloblasten mit vier AK. Auf der Abb. 10 ist die frühe Telophase einer Mitose dargestellt, in der die AK noch zu keinem Tochterkern zugerechnet werden können. Die Abb. 11 schließlich bestätigt Ackermans Beobachtung: In der späten

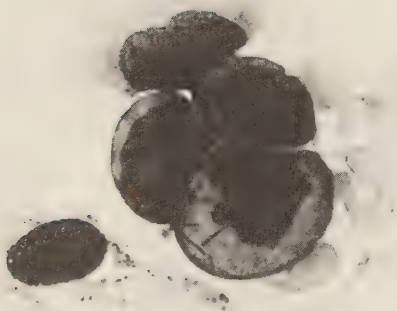


Abb. 9 Myeloblast mit mehreren AK in der Prophase einer Mitose; Vergrößerung: 1280fach



Abb. 10 Myeloblast mit AK in der frühen Telophase einer Mitose; Vergrößerung: 1280fach

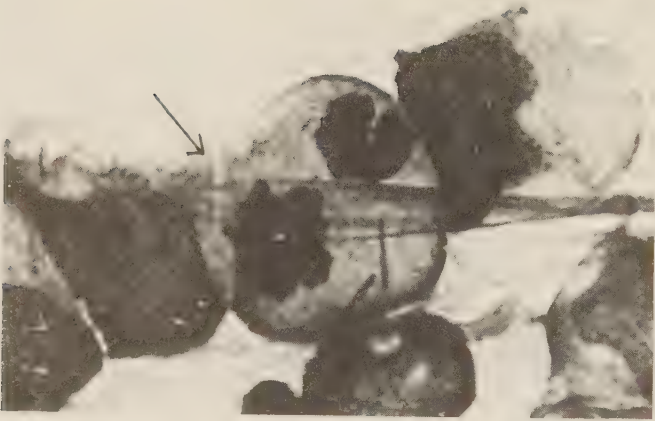


Abb. 11 Myeloblast in der späten Telophase einer Mitose (Pfeil: Zelleinschnürung); Vergrößerung: 1600fach



Abb. 12 Extrazellulär liegende Auer-Stäbchen; Vergrößerung: 1280fach

Telophase lassen Zelleinschnürungen erkennen, daß die beiden AK vermutlich der unteren Tochterzelle zufallen werden.

Schon Auer (3) beschrieb einen AK, der im Begriffe war, aus der Zelle herausgeschleust zu werden. Ackerman (1) fand einige AK extrazellulär, die aus beschädigten oder zerstörten Zellen zu stammen schienen. Bei einem unserer Patienten mit auffällig vielen Zellen mit AK (40% der Blasten wiesen bis zu 6 AK pro Zelle auf), zeigten sich im Blutaussstrich an einer Stelle, an der offensichtlich Zellmembranen durch die Präparation zerstört worden waren, auch zahlreiche AK (Abb. 12).

Die starke Widerstandskraft und Unverletzbarkeit der AK gegenüber mechanischen Einflüssen lenkte die Aufmerksamkeit auf ihre chemische Zusammensetzung. Ackerman (1), Harada (20) und Iocquin (37) wiesen den Gehalt an RNS, Protein, Mukopolysacchariden und Phospholipiden nach; DNS-, Glykogen- und Lipidanteile wurden ausgeschlossen.

Im Phasenkontrastmikroskop konnte Bessis (7) ebenfalls die mechanische Widerstandsfähigkeit der AK bestätigen und aufzeigen, daß AK offensichtlich viel häufiger vorhanden sind, als sich im Pappenheimpräparat nachweisen läßt. Vor allem Kernüberlagerungen verdecken sie oft, wie aus eigenen Beobachtungen bestätigt werden kann.

Zum besseren Nachweis der AK in Ausstrichpräparaten und zur Aufklärung ihrer Natur wurden verschiedene zytochemische Nachweismethoden empfohlen, so insbesondere die Färbung mit Sudan-B-schwarz (Abb. 13) und PAS (Abb. 14) sowie der Nachweis einer Oxidase- und Peroxidaseaktivität (Abb. 15, 16).

Der Nachweis der Peroxidaseaktivität in den Granula von Leukämiezellen ist wesentlich für die Einteilung der akuten Leukämien. Unter Hinzuziehung anderer zytochemischer Methoden hat Löffler (35, 36) 1966 ein Schema entworfen, mit dem eine Klassifizierung der akuten Leukämien möglich ist. Der Vorteil dieses Einteilungsschemas ist die gute Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse. Danach schließt der POX-Nachweis in den Leukämiezellen eine lymphoblastische Leukämie aus. Da AK POX-positiv sind, kann ihr Nachweis als beweisend

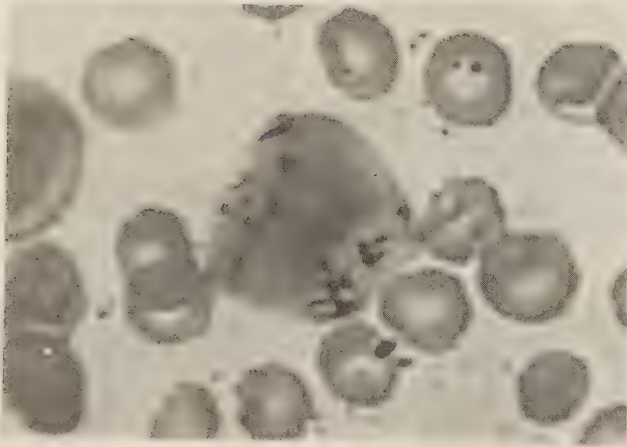


Abb. 13 Auer-Stäbchen in einer Leukämiezelle nach
Färbung mit Sudan-B-schwarz;
Vergrößerung: 1280fach



Abb. 14 Auer-Stäbchen in einer Leukämiezelle nach
Färbung des Blutausstrichs mit PAS;
Vergrößerung: 1280fach

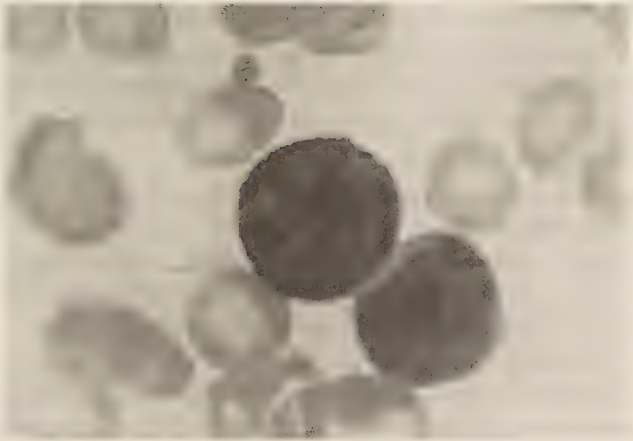


Abb. 15 Leukämiezellen mit Auer-Körper in der
Peroxidase-Färbung nach Graham-Knoll
Vergrößerung: 1280fach

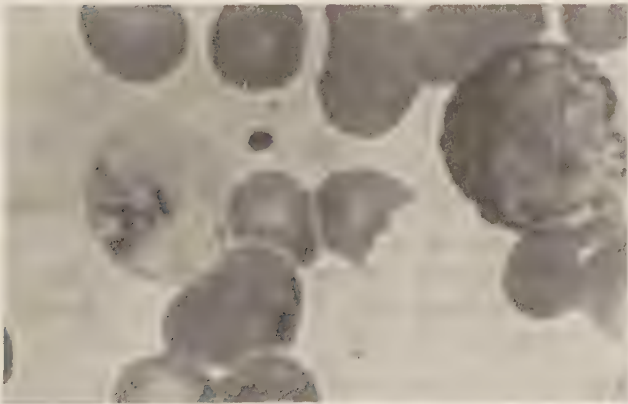


Abb. 16 Auer-Stäbchen in der Peroxidase-Färbung,
modifiziert nach Undritz (49);
Vergrößerung: 1280fach

für das Vorliegen einer Zelle aus der Granulopoese angesehen werden. Die Patienten mit AK gehörten zwar etwas häufiger als die ohne AK dem POX-III-Typ an, doch verteilten sie sich ziemlich gleichmäßig auch auf die anderen POX-Typen (Tab. 4), ließen sich also zytochemisch nicht so häufig der Promyelozytenleukämie zuordnen wie nach morphologischen Kriterien (Tab. 2, 3).

Ein positiver Nachweis der Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase in den AK gelang Fischer (11) (Abb. 7, 8). Leder (33) unterstrich die Bedeutung dieser Färbung für die Sichtung der AK und Zuordnung zum POX-Typ sowie der spezifischen Bestimmung einer Beteiligung der Eosinophilen an der leukämischen Entartung. Hennekeuser (25) jedoch stellte fest, daß diese Färbemethode keinen Vorzug gegenüber der Pappenheimfärbung hat und somit für die Suche nach AK dem Peroxidasenachweis unterlegen ist.

Widersprüchlich blieb zunächst der Nachweis der sauren Phosphatase in den AK. Ackerman (1) fand keine, Harada (20) ganz geringe Aktivität. Goldberg (16) konnte als erster den Gehalt an saurer Phosphatase in AK eindeutig aufzeigen. White (50) bestätigte dieses Ergebnis und demonstrierte im Elektronenmikroskop die feinstrukturelle Verteilung der Enzymaktivität. Nicht zuletzt diese Befunde führten zu der Vermutung, daß AK in enger Beziehung zu den azurophilen Primärgranula der Promyelozyten stehen. Beide Strukturen verhalten sich zytochemisch identisch. Vor allem der positive Ausfall der sauren Phosphatase führte zu der weitergehenden Theorie, daß beide Organellen ursprünglich lysosomaler Natur seien. Letztere von Goldberg (16) und White (50) aus diesem Enzymbefund hergeleitete Hypothese hatte unabhängig davon Freeman (13) auf Grund von elektronenmikroskopischen Arbeiten erhoben.

Schon Ackerman (1) hatte aus seinen histo- und zytochemischen Untersuchungen auf die Abstammung der AK von den Azurgranula geschlossen. Er nahm dabei an, daß die Primärgranula in der neoplastisch veränderten Leukämiezelle durch eine pH-Verschiebung zum sauren Milieu hin verschmelzen. Die früheren elektronenmikroskopischen Arbeiten von Ito (29), Akasaka (2) und

Fujinaga (14) dagegen beschrieben die AK mehr als vakuolig erweiterte Strukturen des endoplasmatischen Retikulum und leiteten daraus ihre Entstehung von den leukämisch veränderten Bausteinen der Sekundärgranula ab, die im ER gebildet werden.

Die jüngeren elektronenmikroskopischen Befunde von Bessis (8, 9), Freeman (12,13), Huhn (26,27) und Kondo (30) kehrten jedoch zu Ackermans (1) Vorstellung von der Entstehung der AK durch Verschmelzung von Primärgranula zurück. Marchal (39) fand in ihrer Innenstruktur eine lamelläre Streifung mit einer bestimmten Periode neben hellen flockigen Bezirken. Bessis (8, 9), Freeman (12,13), Huhn (26) und Kondo (30) beschrieben neben homogenen kristalloiden Zonen ebenfalls Doppellamellen mit verschiedensten Abständen. Gorius (18) klärte die quergestreifte Ultrastruktur als hexagonal aufgebautes Gitter von Tubuli auf, die jeweils in einer Distanz von $125 \text{ \AA}$ zueinander stehen. Huhn (26) fand ähnliche Lamellen in den Primärgranula und beobachtete Übergänge zu AK, wie sie auch Freeman (13), Mintz (40) und Schmalzl (44) beschrieben. Die beiden letzten Autoren fanden dazu degenerative Veränderungen der Azurgranula, die sie für die Bildung von AK verantwortlich machten. Nach Bainton (4) entstehen die Primärgranula an der konkaven Seite des Golgi-Apparates. Freeman (13) und Tan (48) fanden AK sehr häufig in der Nähe des Golgi-Apparates, so daß ihre Entstehung auch dort anzunehmen ist. Somit scheint heute gesichert, daß AK aus den fusionierten Azurgranula entstehen, die morphologisch (40,48) und in ihrem Enzymgehalt (44) verändert sind.

In anderer Hinsicht sind die Primärgranula der Leukämiezellen von wichtiger prognostischer Bedeutung. Bernard (6) beschrieb 25 morphologisch diagnostizierte Promyelozytenleukämien, von denen 20 an fulminanten Blutungen starben. 10 dieser Patienten zeigten eine Hypofibrinogenämie und/oder eine erhöhte fibrinolytische Aktivität im Blut. Löffler (38) fand bei 2 von 12 Promyelozytenleukämien ähnliche Gerinnungsstörungen, die er im Sinne einer Verbrauchskoagulopathie deutete. Gralnick (19) wies in leukämischen Promyelozyten eine 2- bis 5-fach höhere Gewebsthorbokinaseaktivität nach, verbunden mit einem hohen

Anteil an proteolytischen Enzymen, Mintz (40) schrieb diese Aktivität großen lysosomalen Strukturen zu, den atypischen Granula der Promyelozyten. Tan (48) verband die hämorrhagischen Diathesen der APL mit dem Auftreten von splitterartigen (splinter-shaped) Lysosomen. Wir selbst beobachteten bei 12 Patienten (= 15%) Koagulopathien. Alle diese Patienten starben innerhalb kürzester Zeit (bis zu 25 Tagen) an massiven Blutungen (Tab. 26). Die peripheren Leukämiezellen zeigten deutliche bis extreme Granulationen, ließen sich jedoch nur zur Hälfte dem POX-III-Typ nach Löffler (35,36) zuordnen.

Diese Tatsache unterstreicht eine Schwäche in der Einteilung der akuten Leukämien nach den zytochemischen Kriterien von Löffler (35,36). So gut die eindeutige Trennung eines positiven oder negativen POX-Nachweises als Unterscheidungsmerkmal zwischen der akuten nicht-lymphoblastischen und der Lymphoblastenleukämie für die Beurteilung der Erkrankung ist (37), so sehr versagt die prognostische Aussage für die verschiedenen POX-Typen, wie sie Löffler (39) und Rastetter (42) für ihre Beobachtungen aufstellten. Da im Gegensatz zur Beurteilung der PAS- und Esterasefärbung bei den POX-Präparaten nicht die Stärke und Struktur des Enzymnachweises berücksichtigt werden, sondern nur der Anteil der Leukämiezellen gezählt wird, die sich POX-positiv darstellen, ist die Definition der Promyelozytenleukämie ab 65% POX-positiver Leukämiezellen nicht haltbar. Ein Vergleich zwischen den Tab. 2 und 3 einerseits sowie Tab. 4 andererseits läßt zumindestens die Charakterisierung des POX-II-Typs als Myeloblastenleukämie fragwürdig erscheinen, da es sich bei den Zellen dieses Typs zu einem nicht geringen Anteil um Promyelozyten des frühesten Entwicklungsstadiums (Promyelozyt I nach Undritz) handelt. Somit erfaßt die Zytochemie nicht alle Promyelozytenleukämien, bei denen eine erhöhte Komplikationsrate durch Blutungen zu erwarten ist. Geht man allerdings vom morphologischen Aspekt der Leukämiezelle aus, so können wir für unsere Patienten feststellen, daß Krankheitsverläufe mit ausgeprägten plasmatischen Gerinnungsstörungen grundsätzlich nur bei Kranken mit grob granulierten Leukämiezellen vorkamen, und zwar unab-

hängig vom POX-Typ. Somit hat das etwas häufigere Auftreten von AK beim POX-III-Typ (Tab. 9) keine Bedeutung: Verläufe mit fulminanten Blutungen traten bei Patienten mit AK nicht öfter auf, obwohl sie nach morphologischen Kriterien zu gut zwei Dritteln der APL zugerechnet werden konnten.

Die von Rastetter (42) weiterhin aufgestellten negativen prognostischen Kriterien (Alter über 50 Jahre, initiale Blutungen, Thrombozytenzahl unter $30\,000/\text{mm}^3$, Leukozytenzahl über $50\,000/\text{mm}^3$, periphere Leukämiezellen mehr als 75%) zeigten beim Vergleich der Patientengruppen mit und ohne AK kaum relevante Unterschiede (Tab. 6, 9, 14, 15, 22). So konnten wir in der für das Angehen der Therapie von Golka (17) als entscheidend angesehenen Altersverteilung im Gegensatz zu Gerdes (15) und Hennekeuser (24) keinen späteren Altersgipfel bei den Patienten ohne Auer-Stäbchen feststellen (Abb. 1). Allerdings ist das Patientengut eine Auswahl der West-Berliner Bevölkerung, die eine nicht normale Streuung der Altersjahrgänge aufweist.

Hinsichtlich der Anamnesen (Tab. 8) und der präleukämischen Blutbildveränderungen (Tab. 7) verhielten sich beide Kollektive gleich. Hinzuweisen ist nur darauf, daß bei 4 Patienten, die wegen eines anderen, primären Neoplasmas mit Alkylantien zytostatisch vorbehandelt worden waren, keine AK gefunden wurden. Nach Schmalzl (45) zeichnen sich solche Patienten durch einen außerordentlich kurzen Verlauf aus, was wir hierbei auch bestätigen konnten. Dagegen zeigten akute Leukämien mit AK häufiger initiale Blutungen, während ansonsten die klinische Symptomatik (Tab. 9) bei Leukämien mit und ohne AK keine wesentlichen Unterschiede erkennen ließ, ebenso nicht hinsichtlich des quantitativen Blutzellbildes (Tab. 10, 11, 12, 14, 17, 22) und des Differentialblutbildes (Tab. 15, 16). In den Knochenmarksbefunden (Tab. 18, 19, 20, 21) fanden sich keine großen Diskrepanzen. Die von Lambers (31) sehr in den Vordergrund gestellte alkalische Leukozytenphosphatase (Tab. 5) verteilte sich gleichmäßig auf beide Gruppen, ebenso BSG und die α -Globulinfraktion der Elektrophorese (Tab. 23). Die Eisen- und die Harnsäurespiegel (Tab. 13, 24), die als Hinweise

für das Stadium der Erkrankung zur Zeit der Diagnosestellung angesehen werden können, verhielten sich parallel, so daß man den Zufall, der dem Diagnosedatum normalerweise zugemessen wird, als unberücksichtigbar klein ansehen kann.

Somit läßt sich die 3 mal so lange mittlere Überlebenszeit der Erkrankten mit AK (Abb. 2) weder aus der klinischen Symptomatik noch durch Unterschiede in der Chemotherapie erklären. Damit bestätigt diese Arbeit die Ergebnisse von Bennett (5), Gerdes (15) und Hennekeuser (24). Der Nachweis von AK verleiht dem Verlauf der Erkrankung eine bessere Prognose, ohne allerdings die Häufigkeiten der fulminanten Verbrauchskoagulopathien zu verringern. Aussagen über eine bessere Ansprechbarkeit auf die Therapie können wegen der geringen Remissionszahlen (Tab. 33) nicht gemacht werden. Geht man jedoch davon aus, daß die Erfolgsaussichten der Chemotherapie mit zunehmender Differenzierung der Leukämiezellen abnehmen, so stellt der AK als Differenzierungsversuch der leukämischen Zelle hiervon eine Ausnahme mit günstiger Prognose dar (41).

E. ZUSAMMENFASSUNG

Von 80 Patienten mit einer akuten nicht-lymphoblastischen Leukämie zeigten 28 (= 35%) Auer-Stäbchen in den Leukämiezellen. Sie verteilten sich auf alle POX-positiven Typen, morphologisch betrachtet gehörte die Mehrzahl der Patienten mit diesen spezifisch leukämisch bedingten Organellen eher zur Promyelozytenleukämie.

Anamnestisch, klinisch, serologisch und hämatologisch gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Auer-Körper. Die Geschlechts- und Altersverteilung war gleich. Trotz einem vermehrten Auftreten von initialen Blutungen bei den Patienten mit Auer-Stäbchen (57% gegenüber 33%) wurden in beiden Patientengruppen zu jeweils 15% besonders rasante Verläufe mit plasmatischen Gerinnungsstörungen beobachtet, die vom morphologischen Aspekt her immer mit dem Vorkommen von dichter, grober Granulation in den Leukämiezellen verbunden waren.

Vier Patienten, die alkylantienbehandelte Primärneoplasmen hatten und deren Verlauf dadurch sehr kurz war, gehörten zur Gruppe ohne Auer-Körper.

Die mittlere Überlebenszeit betrug bei den Patienten mit Auer-Stäbchen 150 Tage, bei denen ohne 47 Tage. Dieses Ergebnis kann nicht durch Therapieerfolge erklärt werden und erlaubt somit eine prognostisch günstigere Aussage für die Patienten, bei denen Auer-Stäbchen in den Leukämiezellen gefunden werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) ACKERMAN, G.A.,
Microscopic and histochemical studies on the Auer-bodies in leucemic cells
Blood 5 (1950), 847
- 2) AKASAKA, K.,
An electron microscopic study of blood cells. Ultrastructure of acute myelogenous leucemic cells, with particular references to Auer-bodies
Acta haem. Jap. 22 (1959), 899
- 3) AUER, J.,
Some hitherto undescribed structures found in large lymphocytes in an acute leukemia
Amer. J. Med. Sci. 131 (1906), 1006
- 4) BAINTON, D.F.,
FARQUHAR, M.G.,
Origin of granules in polymorph-nuclear leukocytes
J. Cell. Biol. 28 (1966), 277
- 5) BENNETT, J.M.,
HENDERSON, E.S.,
The significance of Auer-rods in acute granulocytic leukemia
13. Intern. Congr. of Hem. 1970 Abstracts Vol. 191
- 6) BERNARD, J.,
LASNERET, J.,
CHOME, J.,
LEVY, J.B.,
BOIRON, M.,
A cytological and histological study of acute promyelocytic leukemia
J. Clin. Path. 16 (1963), 319
- 7) BESSIS, M.,
Etudes sur les cellules des leucémies et des myélomes au microscopie à contraste de phase et par la méthode de l'ombrage
Revue d'Hématol. 4 (1949), 364
- 8) BESSIS, M.,
THIERY, J.P.,
Etudes au microscop électronique sur les leucémies humaines
1.) Les leucémies granulocytaires
Nouv. Rev. Franc. d'Hématol. 1 (1961), 703
- 9) BESSIS, M.,
Cellules du sang, normal et pathologique
Paris 1972, S. 588, Fig. 426ff
- 10) DAVIES, A.R.,
SCHMITT, R.G.,
Auer-bodies in mature neutrophils
J. Amer. Med. Assoc. 203 (1968), 895

- 11) FISCHER, R.,
HENNEKEUSER, H.H.,
KÄUFER, C.,
Der cytochemische Nachweis von
Naphtol-AS-D-Chloroacetat-Esterase
in Auer-Stäbchen
Klin. Wschr. 44 (1966), 1401
- 12) FREEMAN, J.A.,
The ultrastructure and genesis
of Auer bodies
Blood 15 (1960), 449
- 13) FREEMAN, J.A.,
Origin of Auer bodies
Blood 27 (1966), 499
- 14) FUJINAGA, S.,
Fine structure and development
of Auer bodies
Kyushu J. Med. Sci. 15 (1964), 59
- 15) GERDES, H.,
Untersuchungen zur Bedeutung der
Auer-Stäbchen bei akuter myelo-
ischer Leukämie
Inaugural-Dissertation Bonn 1973
- 16) GOLDBERG, A.F.,
Acid phosphatase activity in
Auer-bodies
Blood 24 (1964), 305
- 17) GOLKA, C.,
Überlebenszeit unreifzelliger
Leukosen
Dtsch. Ges.-wesen 27 (1972), 2471
- 18) GORIUS, J.B.,
HOUSSAY, D.,
Auer bodies in acute promyelo-
cytic leukemia
Lab. Invest. 28 (1973), 135
- 19) GRALNICK, H.R.,
BEAGLEY, J.,
ABRELL, E.,
The hemmorrhagic diathesis of
acute promyelocytic leukemia:
Pathogenesis and treatment
13. Intern. Congr. of Hem. 1970
Abstracts Vol. 52
- 20) HARADA, N.,
Histochemical studies on the
Auer body
Nagoya J. Med. Sci. 14 (1951), 129
- 21) HELBIG, W.,
JANKE, H.,
Zum Auftreten von Auer-Stäbchen
innerhalb von Auer-Kugeln
Folia haemat. (a.F.) Leipzig
101 (1974), 713
- 22) HELLER, A.,
Formvariabilität von sog. Auer-
Stäbchen bei akuten Leukosen
Med. Welt 24 (1973), 733
- 23) HENNEKEUSER, H.H.,
Untersuchungen zur Klassifizierung
akuter Leukämien
Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk.
33 (1972), 69

- 24) HENNEKEUSER, H.H.,
GERDES, H.,
SCHOLZ, H.,
Untersuchungen zur Bedeutung der
Auer-Stäbchen bei akuter myeloi-
scher Leukämie
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972),
1416
- 25) HENNEKEUSER, H.H.,
MÖBIUS, W.,
Untersuchungen zur Bedeutung des
Peroxidase-Nachweises bei akuter
myeloischer Leukämie
Blut 29 (1974), 317
- 26) HUHN, D.,
BORCHERS, H.,
Elektronenmikroskopisch-zytoche-
mische Untersuchungen der Auer-
Stäbchen bei akuter Paramyelo-
blasten-Leukämie
Blut 17 (1968), 70
- 27) HUHN, D.,
SCHMALZL, F.,
KRUG, U.,
Unreifzellige myeloische Leukämie
Blut 23 (1971), 199
- 28) HUHN, D.,
SCHMALZL, F.,
DEMMLER, K.,
Monozytenleukämie: Licht- und
elektronenmikroskopische Morpho-
logie und Zytochemie
Dtsch. Med. Wschr. 96 (1971),
1594
- 29) ITO, T.,
Electron microscopic observation
on Auer bodies in acute myeloid
leukemic cells
Acta haem. Jap. 20 (1957), 227
- 30) KONDO, K.,
YOSHITAKE, J.,
The fine structure of Auer bodies
J. Electron Microsc. 15 (1966),
237
- 31) LAMBERS, K.,
Cytochemische Untersuchungen an
Blutzellen und ihre Bedeutung für
die Klinik der Blutkrankheiten
Internist 1 (1960), 269
- 32) LEDER, L.-D.,
A case of acute leukemia with
Pseudo-Pelger cells containing
Auer bodies
Acta haemat. 42 (1969), 58
- 33) LEDER, L.-D.,
Diagnostic experiences with the
naphthol-AS-D-chloroacetat esterase
reaction
Blut 21 (1970), 1
- 34) LOCQUIN, M.,
BESSIS, M.,
Sur quelques caractères des corps
d'Auer et de Charcot
Compt. rend. Soc. Biol. 143 (1949),
609

- 35) LÖFFLER, H., Eine Klassifizierung als Grundlage der Behandlung unreifzelliger Leukosen
Hämatologie u. Bluttransfusion 8 (1969), 105
- 36) LÖFFLER, H., Cytochemische Klassifizierung der Leukosen bei Erwachsenen
Acta histochem. (Jena) Suppl. 9 (1971), 181
- 37) LÖFFLER, H.,
PRALLE, H.,
LÜCK, R.,
FISCHER, J.,
ROUX, A., The cytochemical type of leukemia as a prognostic factor in acute leukemia
Klin. Wschr. 52 (1974), 134
- 38) LÖFFLER, H.,
KAISER, D.,
PRALLE, H., Promyelocytenleukosen
Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 80 (1974), 1495
- 39) MARCHAL, G.,
BESSIS, M.,
THIERY, J.P., Ultrastructure des corps d'Auer
Revue d'Hématol. 14 (1959), 413
- 40) MINTZ, U.,
DJALDETTI, M.,
ROZENSZAJN, L.,
PINKHAS, J.,
VRIES, A. de, Giant lysosome-like structures in promyelocytic leukemia
Biomedicine 19 (1973), 426
- 41) PAULISCH, R.,
KREUSCH, R.,
KOEPPEN, K.H., Die Bedeutung der Auer-Stäbchen für die Prognose der akuten Leukämie
Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 81 (1975), 1090
- 42) RASTETTER, J., Einteilung der Leukämien: ihre Morphologie und Beziehung zur Prognose
Verh. d. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 79 (1973), 261
- 43) SAARNI, M.J.,
LINMAN, J.W., Myelomonocytic leukemia: disorderly proliferation of all marrow cells
Cancer 27 (1971), 1221
- 44) SCHMAIZL, F.,
HUHN, D.,
ASAMER, H.,
RINDLER, R.,
BRAUNSTEINER, H. Cytochemistry and ultrastructure of pathologic granulation in myelogenous leukemia
Blut 27 (1973), 243

- 45) SCHMALZL, F.,
KEISER, G.,
KRESBACH, E.,
FRITZ, H.,
ASAMER, H.,
BRAUNSTEINER, H.,
Plasmozytom, Alkylantien und
akute myelogene Leukämie
Dtsch. Med. Wschr. 100 (1975),
1961
- 46) SCHNEIDER, D.,
PAULISCH, R.,
KOEPPEN, K.M.,
GERHARTZ, H.,
Eosinophilenleukämie - ein
eigenes Krankheitsbild?
Intern. Arbeitstagung "Prolife-
rative Erkrankung des myeloischen
Systems" Wien 1975
Vortrag im Druck
- 47) STÖBBE, H.,
Ungewöhnliche Auer-Körper
Folia haemat. (a.F.) Leipzig
81 (1964), 415
- 48) TAN, H.K.,
WAGES, B.,
GRALNICK, H.R.,
Ultrastructure studies in acute
promyelocytic leukemia
Blood 39 (1972), 628
- 49) UNDRITZ, E.
Die Modifikation III der Peroxi-
dasereaktion nach Graham-Knoll
zum Nachweis von Auer-Stäbchen
und Nukleolen
Schw. Med. Wschr. 44 (1965), 1479
- 50) WHITE, J. G.,
Structural demonstration of
acid phosphatase activity in
Auer bodies
Blood 29 (1967), 667

Für die hilfreiche Unterstützung bei der Differenzierung der Knochenmarkspunktate bedanke ich mich bei Frau B. Riedel, für die Anfertigung der photographischen Arbeiten bei Frau H. Pilz und für die Fertigstellung der Zeichnungen und des Textes bei Frau R. Bache.

Erwähnen möchte ich auch die Übersetzung japanischer Literatur, die Herr I. Owada netterweise vorgenommen hat.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. R. Paulisch, der mich mit seiner Initiative und ständigen Hilfe betreute.

L e b e n s l a u f

Als dritter Sohn der Eheleute Dr. med. Franz Kreusch und Doris Kreusch, geborene Schrader, wurde ich am 20.1.1952 in Birkesdorf/Düren geboren. Nach vier Jahren Grundschule besuchte ich seit Ostern 1962 das humanistische "Stiftische Gymnasium" in Düren und legte am 16.6.1970 das Abitur ab. Im Wintersemester 1970/71 begann ich das Studium der Medizin an der Georg-August-Universität, Tübingen. Dort bestand ich am 8.10.1971 die naturwissenschaftliche und am 6.4.1973 die medizinische Vorprüfung. Im Wintersemester 1973/74 setzte ich das Studium an der Freien Universität Berlin fort und absolvierte mein medizinisches Staatsexamen am 31.8.1976 .

